

【研究紹介】

COPDの臨床研究をどのように進めてきたか

Built-up of Clinical Research for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科

日本医科大学呼吸ケアクリニック

木 田 厚 瑞

はじめに

2003年に日本医科大学呼吸器内科に移って5年たちようやく臨床研究とそれを補完する新しいラボを立ち上げることができた。卒後5年間過ごした母校もすっかり装いを新たにしていると聞く。いまのラボを紹介する前に研究の前段階となった個人的体験をある程度の感慨を込めてお話ししておきたいと思う。昭和45年、紛争世代として大学を卒業したが、臨床研修を始めようにも場所は見出せなかった。あまり深く考えず大学院生として第1病理の梶川欽一郎教授の教えを受けることになったがそのときに与えられたテーマが肺のマトリックスの超微形態であった。プレオマイシンによりマウスに間質性肺炎を作成しその初期病変を顕微鏡で観察するというものである。間質にあるmyofibroblastがその鍵を握っているというのが形態学から得られた結論だった。肺におけるmyofibroblastの役割はその後、明らかにされてきたが当時は皮膚の肉芽形成において論じられているに過ぎなかった。指導教官としての梶川欽一郎先生の炯眼に敬服する。大学院は昭和50年に終えたが呼吸器を勉強したいという気持ちは強くなっていった。それまでの1年間あまり、第3内科で臨床研修に従事したがそこで受け持ったHermansky-Pudlak syndromeは間質性肺炎が主病変であったこともありさらに呼吸器病学への興味は強くなった。しかし当時の同教室はまだ紛争余波の状態であり当事者の卒業生でもあった私の入局はすぐには認められない、ほとぼりが冷めるまで東京で勉強してきたはどうかと当時の服部純一教授、宮保 進助教授から勧められた。行くなら村上元孝先生のところが良いだろうということだった。こうして昭和50年、東京都養育院付属病院（現、東京都老人医療センター）呼吸器科で勉強を始めることになった。

1. 自分のラボを立ち上げるということ

当時の養育院付属病院は村上先生の強いカリスマ性のもとで全てが動いていた。養育院付属病院と併設して東京都老人総研究所があり常勤スタッフは研究者を兼ねることできる。私は基礎病理を希望した。少額ではあるが研究費がもらえ機器は自由に使い自分のテーマを進めることができた。2年たちNew Eng J Medにfellowを求むという広告をみたことがきっかけとなりカナダに留学することに決まった。William Thurlbeck教授は当時、Hogg, Macklemと並びCOPDの初期病変がsmall airways diseaseであることを提唱した人だった。彼は顕微鏡がで細胞外マトリックス (ECM) に興味をもつ研究者を探していた。条件は、immigrant visaを取得してくるようということだった。その方が自分でカナダのgrantを申請でき有利だという。実際、自分の給与と研究費はカナダ政府のgrantから得ることができた。新しい研究分野としてlung developmentを始めた。私は、自分の研究テーマを大きく二つに分けた。一つは人の剖検肺のmorphometryであった。法医解剖と病理解剖が同じ施設内で行われており大量の胎児肺、乳幼児の正常、病死の肺が入手できることが分かったからである。もうひとつは動物実験でこれはECMをやろうと決めていた。肺のマトリックスは金沢以来の

興味であった。Winnipegには3年近く滞在した。

再び養育院付属病院呼吸器科に戻り翌年、呼吸器科の責任者になった。医師は全国の各大学から来ていたが東京女子医大と日本医科大学の各呼吸器科からいまでいう後期研修と学位論文完成のため派遣されていた。ラボを立ち上げテーマを一人ひとりに決めなければならない。各医師は10人以上の患者を持って多忙であったが診療が終わった夕方から深夜まで動物実験に取り組んでいた。老人総合研究所の基礎病理は機器と場所の使用は自由であったが研究費は自分で確保しなければならない。村上先生は強く自分のラボを立ち上げることと科学研究費による研究の推進を強く奨めてくれた。昭和56年から連続で15年間、科研費をもらえたのはlung developmentという競争者がほとんどいないテーマだったからであろう。この中で13人が学位論文を仕上げていった。95年はいまから言えば大きな転機だった。厚生省の長寿科学研究の班長と環境省のCOPD研究の班長を同時に引き受けることになったからである。研究費は潤沢になったが少ない人数の研究者ではこれほど大きな幅のものを維持することができない。両者ともかなり強い競争であり外部評価が加わるし負けるわけにはいかない。翌年より科研費の申請は止め臨床研究、1本、それもCOPDに絞込むことにした。90年ごろから力を入れ始めた在宅酸素療法と医療連携のテーマはとても魅力的だった。医師としての晩年は臨床に絞ってやりたいという村上先生の言葉が強い支えだった。

2. 呼吸リハビリテーションとCOPD

95年に環境省研究班の班長を引き受けたとき呼吸リハビリテーションに取り組みようと思った。わが国の呼吸リハビリテーションは腹式呼吸、体位排痰法にとどまっているのが極めて不満だった。呼吸リハをわが国のような内容で行っているところは世界のどの国もない。それを訴えて研究費を追加してもらい総勢11人の米国、呼吸リハ視察団で米国の3か所の有名な施設を視察し段ボール箱4個に入れて別送するくらいの資料を得たが何よりも収穫は呼吸リハのトップクラスのリーダーたちの知己を得たことであった。後日、順に彼らを招き東京での講演会を開催したがその後もさまざまな形で応援してくれた。帰国後、研究班としての目標を定めるため仮説を立てた（図1）。また簡単に解説した単行書を出版²⁾。これは類書がなかったせいもあり医療者の間でベストセラーとなった。また老人医療セン

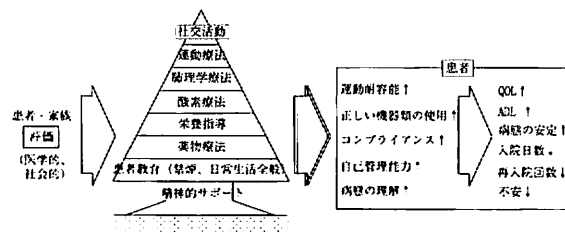


図1. 包括的呼吸リハビリテーションにおけるプログラムの構築
文献2)より引用

ターで臨床に試行した。在宅酸素療法と組み合わせた呼吸リハはたちまち全国に広がっていった。呼吸リハは2006年の診療報酬改定で正式認められた。厚生科学の班長になってからはCOPDの臨床研究に絞り込んできた。しかし老人医療センターも次第に多忙となり研究の時間は以前のように取れなくなってきた。また臨床の傍らCOPDだけを研究の対象にするわけにもいかない。

3. 呼吸ケアクリニックの立ち上げ

2003年、畏友、工藤翔二教授の勧めでいまの日本医科大学へ移った。COPDの臨床研究とこれに関わる基礎研究に専念することが目標である。研究費は某社より2億円を寄付してもらい加えて学校法人から1億5千万円を借りて出発した。独立採算であるが法人直轄であり立場上は付属病院長と同格である。診療内容はCOPDを中心とし医師7人、看護師、栄養士、検査技師、理学療法士、その他事務職など11人のグループでスタートした。COPDの研究は動物実験が実施しにくい領域である。まずCOPDの患者をできるだけ集めることから開始した。それにはまず診療レベルを向上させること、患者サービスを高めることに専念した。特にcommon diseaseであるCOPDは大学を受診することは極めて少ない。開業医とも密接な連携を推進しただけ広い領域から紹介してもらうようにした。平成20年春の段階で約1,500人のCOPDを集めることができた(図2)。ほぼ全国から患者を集めている。最重症例に適応となる在宅酸素療法は170名に達した。重症例は受診してもらうが軽症例は半年ごとの評価受診とした。こうして軽症例で外来が込み合うことのないよう調整をしている。経営は最重要な課題であり継続するためには経営面で黒字運営は必須の条件である。幸い順調で膨

大な借金も完済した。当初は事務長がいたが不採算の最たるものになりそうであり辞めてもらい私が事務長を兼ねている。細部まで眼が行き届くのでやりやすいし予算の執行は自分で判断できる。

COPDは極めてheterogeneousな疾患であるからまず厳密な診療を行いclinical phenotypeを明らかにすること、十分なfollow-up体制を組むことを行ってきた。また患者サイドに立ったQOLの改善のための研究などはそのまま臨床研究のテーマにもなる³⁾。集客のための努力は啓発、啓蒙活動と一体化して進めるのが良い⁴⁾。

4. COPDのSNPs

研究テーマはCOPDの一塩基多型(SNPs)、それもECMに関連するものをと決めていた。クリニック内にwet laboを持つことは効率も悪いし投資額が多くなりすぎる。dry laboなら十分にやっていけそうである。wet laboは地下鉄線で2駅離れているメインキャンパスの研究センターを利用している。幸い文部科学省、理化学研究所が公募していたオーダメイド研究のうちCOPDを担当することになりこれに加えて環境省からの研究費を得ることができた。またCOPDのSNPs研究に取り組んでいた留学中の若手研究者をリクルートすることができ曲がりなりにも軌道に乗ってきた。オーダメイド医療実現化計画は国策研究といえるもので多種の生活習慣病のSNPsを解明しようとするものである。多施設の共同でCOPD、約2,000人、対照約18万人余りの網羅的なゲノム解析によりCOPDについて100余りの候補を挙げ、うちpが 10^{-6} 以下に相当するものの中でECMに関するものを数個に絞り込みvalidationの作業を行っている。また共同研究を拡大し、大阪大学および東京医科歯科大学の生化学グループ、理化学研究所とCOPDのSNPsに関する研究を進め、東京都老人医療センターの剖検例約1,500例について肺気腫を伴う多臓器病変の併存という立場から肺のECMに関わるSNPsの研究を進めている。東京という地の利と自分で手作りのラボという小回りの良さがある。

おわりに

新研修制度が始まり従来型の大学医局講座制を基盤とした臨床研究は崩壊しつつある。近年、臨床教室からの英文論文が激減していることがなによりもそれを裏付けている。競争的研究資金は東大一人勝ちに近い状態であり研究費獲得も厳しい状況にある。やっかいなことに若き医師たちが基礎研究に賭けたいという情熱も急速に冷めつつある。専門性の高い臨床を維持しながらその中で臨床医だけができる研究領域を開拓しなければやっていけなくなってきた。学園紛争も医療崩壊も東京から地方へと急速に拡散していったが生き馬の目を抜くような激しい競争社会の東京も住めば都と思えてくるから不思議である。

文 献

1. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-1360.
2. 木田厚瑞. 包括的呼吸リハビリテーション: チーム医療のためのマニュアル. メディカルレビュー社, 1998.
3. Kida K, Motegi T, Ishii T, Yamada K. Quality of life measures in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: Japanese Perspectives. In: Preedy Victor R, Watson Ronald R, Eds. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. Springer-Verlag New York Inc. (in press)
4. 木田厚瑞著. 肺の生活習慣病(COPD): 咳、痰、息切れを疑う. 中央公論新社, 2008.

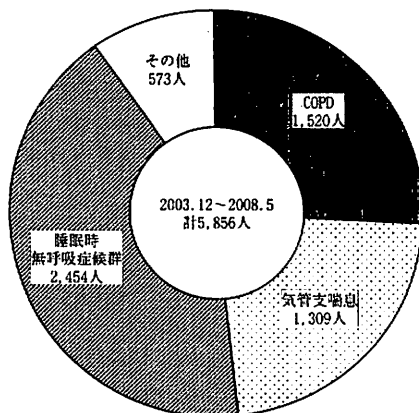


図2-A. 当院開院以来の主要疾患の内訳

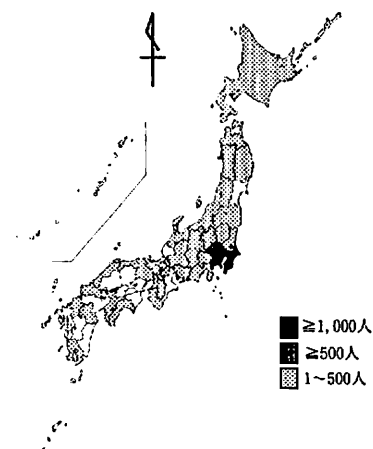


図2-B. 当院開院以来の都道府県別患者数